Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 244 del 18 ottobre 1997 - Serie generale

Spedizione in abb. post. 70% - Filiale di Roma

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Sabato, 18 ottobre 1997** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 214

MINISTERO DELLA SANITÀ

CIRCOLARE 24 settembre 1997, n. **12.**

Note esplicative al decreto legislativo 18 febbraio 1997, n. 44: «Attuazione della direttiva 93/39/CEE che modifica le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE relative ai medicinali», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 54 del 6 marzo 1997.

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

CIRCOLARE 24 settembre 1997, n. **12**. — *Note esplicative al decreto legislativo 18 febbraio 1997, n. 44: «Attuazione della direttiva 93/39/CEE che modifica le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE relative ai medicinali», pubblicato nella* Gazzetta Ufficiale *n. 54 del 6 marzo 1997* ..... *Pag.* 5

1 - Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) ..... » 5

2 - Procedura per il rilascio dell'autorizzazione ..... » 5

3 - Mutuo riconoscimento delle autorizzazioni ..... » 6

4 - Modifiche di scarsa rilevanza ..... » 6

5 - Modifiche restrittive delle autorizzazioni per motivi di sicurezza ..... » 7

6 - Trasmissione delle segnalazioni di reazioni avverse (ADR) ..... » 8

7 - Modello di scheda per la segnalazione delle reazioni avverse » 9

8 - Responsabile del servizio ..... » 9

9 - Rapporti semestrali ..... » 10

10 - Rapporto periodico di farmacovigilanza ..... » 10

11 - Formazione del personale operante nelle strutture pubbliche » 11

12 - La rete elettronica per il sistema di farmacovigilanza ..... » 11

Allegato n. 1 - Notifiche delle modifiche secondarie ..... » 15

Allegato n. 2 - Modifica secondaria di una autorizzazione all'immissione in commercio ..... » 25

Allegato n. 3 - Modello per la pubblicazione delle modifiche ..... » 26

Allegato n. 4 - Flusso segnalazioni farmacovigilanza ..... » 28

Allegato n. 5 - Scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa ..... » 29

Allegato n. 6 - Segnalazione responsabile servizio farmacovigilanza, richiesta partecipazione Network di farmacovigilanza ..... » 31

CIRCOLARI

MINISTERO DELLA SANITÀ

CIRCOLARE 24 settembre 1997 n. 12.

Note esplicative al decreto legislativo 18 febbraio 1997, n. 44: «Attuazione della direttiva 93/39/CEE che modifica le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE relative ai medicinali», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 54 del 6 marzo 1997.

Alle Regioni
Alle province autonome di Trento e Bolzano
Agli assessorati alla sanità
Alla FNOMCeO
Alla Fofi
Alla Federfarma
Alla Farmindustria
All'Assogenerici
All'Afi
Alle aziende farmaceutiche titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali

Nella *Gazzetta Ufficiale* n. 54 del 6 marzo 1997, *G.U.* serie generale, è stato pubblicato il decreto legislativo 18 febbraio 1997, n. 44, che ha dato attuazione alla direttiva 93/39/CEE che modifica le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE relative ai medicinali. Detto decreto è stato rettificato con comunicazione pubblicata in data 11 aprile 1997 nella *G.U.* n. 84.

Al riguardo, a seguito di richieste pervenute a questo Ministero da varie parti, si provvede a fornire i seguenti chiarimenti, al fine di assicurare il pieno recepimento delle predette direttive emanate dalla Comunità Europea.

1. Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)

1.1. In relazione a quanto previsto dall'art. 1, lettera b), numero 4, del D.Leg.vo n. 44 del 1997 si precisa che là dove è specificato "Le informazioni di cui alla presente lettera sono aggiornate regolarmente", deve intendersi che ogni aggiornamento relativo ai documenti di cui al predetto numero 4 dell'art. 1, comma b, deve essere comunicato tempestivamente al Ministero della sanità.

2. Procedura per il rilascio dell'autorizzazione

2.1. L'art. 1, lettera c), del D. Leg.vo 44 del 1997 è da interpretarsi alla luce di quanto previsto dall'art. 7, paragrafo 1, della direttiva 65/65/CEE, come modificata dalla direttiva 93/39 /CEE .
Poiché la richiamata disposizione della direttiva 65/65 CEE, nel testo oggi vigente, indica con chiarezza che il termine di duecentodieci giorni imposto alle autorità nazionali per portare a compimento la procedura di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale decorre "dalla presentazione della domanda convalidata", l'ipotesi prevista dall'art. 1, lettera c), del decreto legislativo n. 44 del 1997 deve intendersi riferita

esclusivamente alla domanda che - in quanto irregolare (ad esempio sotto il profilo fiscale) o priva di elementi o allegati ritenuti essenziali dalla normativa comunitaria e nazionale - non sia stata ancora presa in carico dal Ministero della sanità come domanda valutabile ai fini dell'eventuale rilascio dell'autorizzazione.
Le eventuali richieste di chiarimenti su specifiche parti della documentazione che il Ministero ritenga di formulare nel corso dell'istruttoria regolarmente avviata, potranno far ritenere sospeso il termine di duecentodieci giorni per il periodo intercorrente fra la richiesta di chiarimenti e il riscontro alla stessa.

2.2. Per quanto riguarda il comma 3, lettera d), dell'articolo 9 del decreto legislativo 178/1991 - così come sostituito dall'articolo 1, comma 1, lettera c), del decreto legislativo 44 del 1997 - è stato chiesto al Ministero della sanità di chiarire se il richiedente l'AIC possa accedere alla relazione di valutazione che viene redatta dalla CU F.
Al riguardo si precisa che tutta la materia che concerne il diritto di accesso ai documenti amministrativi è regolamentata dalla legge 7 agosto 1990, n. 241, e dalle disposizioni emanate per l'attuazione della stessa. Pertanto l'accesso alla documentazione di che trattasi è riconosciuta a chiunque vi abbia interesse per la tutela di situazioni giuridicamente rilevanti, nei limiti ed alle condizioni previste dalla predetta normativa.

3. Mutuo riconoscimento delle autorizzazioni

3.1. In riferimento a quanto previsto al punto 3 dell'art. 9-bis del D. L.vo 178/1991 - così come inserito dall'art. 1 lett. d) del D. L.vo n. 44 del 1997 - è stato chiesto al Ministero della sanità se l'azienda interessata possa convertire una domanda di A.I.C. nazionale presentata tra il 1° gennaio 1995 ed il 31 dicembre 1997 e non ancora accolta dal Ministero della sanità, in una domanda di mutuo riconoscimento nel caso in cui un altro Stato Membro abbia già concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio per una domanda nazionale parallela riferita allo stesso prodotto. Al riguardo si precisa che le aziende possono adire la procedura di mutuo riconoscimento presentando contemporaneamente al Ministero della sanità una rinuncia alla procedura di AIC nazionale.

4. Modifiche di scarsa rilevanza

4.1. Il comma 1, lettera f) , dell'articolo 1 del D. L.vo 44 del 1997 aggiunge al D. L.vo 178/1991 l'articolo 12-bis, che disciplina le modifiche di scarsa rilevanza delle autorizzazioni. In particolare, il comma 3 del menzionato articolo precisa che le aziende farmaceutiche sono tenute ad inviare al Ministero della sanità (Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza - Ufficio Valutazione ed immissione in commercio di specialità medicinali) una notifica per ogni modifica richiesta fra quelle indicate nell'allegato 1 al D. L.vo 44 del 1997.
Al riguardo, per rendere più agevole l'osservanza della norma predetta, si rende noto che tale notifica dovrà essere accompagnata da idonea documentazione così come prevista dalla corrente versione del Notice to Applicant III/5371/96 Volume IIA o indicata nell'allegato 1 alla presente circolare.
Questo Ministero, una volta eseguita la verifica della documentazione prodotta, darà atto, con nota all'azienda richiedente, della regolarità o meno della notifica stessa.

4.2. Ai sensi del comma 4 dell'articolo 12-bis predetto, decorsi trenta giorni dalla data di comunicazione di esito positivo del controllo ministeriale, la modifica richiesta si intende approvata e la responsabilità si ritiene affidata alla azienda titolare dell'AIC.

4.3. Al fine di rendere chiare ed agevoli le procedure relative alle modifiche di scarsa rilevanza delle autorizzazioni, le aziende sono invitate ad utilizzare per la richiesta il modello appositamente predisposto (allegato 2), unitamente agli allegati C e D di cui alla Circolare n.9 del 18 luglio 1997.

4.4. Il comma 7 dell'articolo 12-bis, inoltre, stabilisce che le modifiche introdotte con la nuova procedura debbono essere comunicate dagli interessati al Ministero della Sanità ed alle Federazioni nazionali degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri e dei Farmacisti e pubblicate, a spese degli interessati medesimi, nella G.U. seconda parte. Tale comunicazione deve avvenire entro i 45 giorni successivi alla data di approvazione di cui al punto 4.2. A tale scopo le aziende sono invitate ad utilizzare il modello allegato alla presente circolare sotto il n. 3.

4.5. Resta inteso che le aziende farmaceutiche titolari dell'AIC sono tenute a conservare presso di sé copia del dossier e degli atti relativi all'autorizzazione alla immissione in commercio di ogni specialità medicinale autorizzata e la documentazione integrale relativa alle successive modifiche approvate dal Ministero della sanità; l'intera documentazione dovrà essere tempestivamente disponibile per ogni eventuale richiesta da parte del Ministero.

5. Modifiche restrittive delle autorizzazioni per motivi di sicurezza

5.1 La procedura di modifica degli stampati prevista dall'art.12 ter è applicabile soltanto nelle ipotesi di eliminazione di alcune indicazioni o di riduzione della posologia, o di aggiunta di controindicazioni o avvertenze, quando dalla mancata adozione della modifica possa derivare danno per la salute.
Nella domanda le aziende sono tenute ad evidenziare le parti che intendono modificare specificando per ciascuna di esse la formulazione che viene proposta in sostituzione.
Nel caso in cui il Ministero della sanità non segnali il proprio dissenso dall'adozione della procedura di modifica urgente per motivi di sicurezza nelle 24 ore lavorative successive alla ricezione della comunicazione trasmessa dalla azienda interessata, quest'ultima è tenuta ad applicare le modifiche richieste a partire dal primo lotto la cui produzione ha inizio successivamente alla scadenza del termine su indicato, nonché alle confezioni già prodotte, ivi comprese quelle presenti sul mercato e già immesse nel ciclo distributivo.
In tal caso la modifica degli stampati deve essere adottata immediatamente:
a) per i prodotti medicinali che possono essere venduti esclusivamente dietro presentazione di ricetta medica e per quelli di esclusivo uso ospedaliero o specialistico, per quanto attiene alla sostituzione del riassunto delle caratteristiche del prodotto (scheda tecnica); la sostituzione del foglio illustrativo dovrà essere adottata nel tempo tecnico strettamente necessario per tale operazione;
b) per i farmaci OTC e quelli senza obbligo di prescrizione, per quanto attiene alla sostituzione di tutti gli stampati e delle etichette.

Qualora a seguito di uno studio più approfondito la modifica apportata si rilevi non pertinente, il Ministero della sanità si riserva di prescrivere ulteriori variazioni agli stampati. Nel caso di variazioni diverse da quelle sopra indicate si applica la procedura prevista dall'art.12 bis

6. Trasmissione delle segnalazioni di reazioni avverse (A D R).

6.1 La trasmissione delle segnalazioni deve seguire il flusso indicato nell'allegato 4. I soggetti tenuti a segnalare ogni presunta ADR sono medici e farmacisti; le segnalazioni devono essere trasmesse come di seguito indicato:

a) nel caso di medici e farmacisti operanti sul territorio la trasmissione va effettuata alla Unità Sanitaria Locale (USL) nel cui ambito territoriale opera il sanitario segnalatore;

b) nel caso di medici e farmacisti operanti in Aziende Ospedaliere (AO) e Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) la trasmissione va effettuata alla Direzione Sanitaria o al Servizio a tal fine delegato dal Direttore Sanitario;

c) nel caso di medici e farmacisti operanti in presidi ospedalieri ed in case di cura private la trasmissione va effettuata in originale alla USL ed in copia alla direzione sanitaria della struttura stessa.

6.2 Devono essere segnalate tutte le reazioni avverse sospette; il farmacista è tenuto all'obbligo delle segnalazioni per i farmaci OTC e SP.

6.3 Le USL, le AO e gli IRCCS devono trasmettere le comunicazioni ricevute alla Regione o Provincia autonoma ed al Ministero della Sanità, il quale provvede a darne comunicazione alla Agenzia Europea per la Valutazione dei Medicinali (EMEA), alla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ed alle aziende farmaceutiche interessate.

6.4 I responsabili della farmacovigilanza delle USL, delle AO e degli IRCCS devono verificare che le schede di segnalazione di reazioni avverse siano compilate in modo congruo e che siano state date le informazioni necessarie e sufficienti alla codifica della scheda; in caso contrario devono contattare il sanitario compilatore per chiarimenti. Nei casi gravi e mortali i responsabili della farmacovigilanza sono tenuti a compilare una relazione sul caso entro 15 giorni (art.9 comma 2 del decreto legge 30.10.1987, n.443, convertito, con modificazioni, dalla legge 29.12.1987, n.531) ed a trasmetterla al Ministero della sanità.

6.5 Gli intervalli di tempo da rispettare tra la data in cui è stata ricevuta la comunicazione della presunta reazione avversa (ADR) e la sua trasmissione, sono i seguenti:

a) per medici e farmacisti: entro tre giorni lavorativi in caso di ADR gravi e sei giorni lavorativi in caso di ADR non gravi; tali termini di tempo decorrono dal momento in cui il sanitario viene posto a conoscenza della ADR;

b) per le USL, le AO e gli IRCCS : entro tre giorni lavorativi in caso di ADR gravi ed entro cinque giorni lavorativi per tutte le altre ADR;

c) per le aziende farmaceutiche: entro tre giorni lavorativi in caso di ADR gravi ed inattese ed entro sei giorni lavorativi in caso di altre ADR gravi.

6.6 Le segnalazioni di ADR gravi ed inattese verificatesi all'estero devono essere comunicate entro 15 giorni dall'avvenuta ricezione al Ministero della sanità, mediante i moduli CIOMS (Council for international organizations of medical sciences), solo per i farmaci autorizzati con procedure nazionali o di mutuo riconoscimento.

7 Modello di scheda per la segnalazione delle reazioni avverse

7.1 Le reazioni avverse dovranno essere segnalate dai sanitari mediante un nuovo modello di scheda (allegato 5), il quale, per effetto di decreto Ministeriale datato 7 agosto 1997, ha sostituito il modello A allegato al Decreto ministeriale 20 aprile 1991, pubblicato nella G U della Repubblica Italiana n. 133 in data 8 giugno 1991.

7.2 I sanitari sono tenuti a fornire per iscritto almeno i seguenti dati: fonte della segnalazione (ospedale, medico di med.gen., specialista, farmacista), reazione avversa, sua gravità e sua data di inizio, età del paziente, sesso, nome registrato del prodotto medicinale sospetto, data di compilazione e firma del segnalatore.

7.3 Continua ad applicarsi l'obbligo di fornire le schede di segnalazione agli operatori sanitari da parte delle aziende farmaceutiche, previsto ai sensi del comma 2 dell'art. 1 del d.P.R. n.93/91.

7.4 Nulla è mutato in merito alla possibilità di segnalazioni spontanee da parte del cittadino mediante l'impiego del mod. B, da inviarsi alla USL competente per territorio.

8 Responsabile del servizio

8.1 Gli Uffici responsabili della farmacovigilanza nell'ambito delle USL sono quelli già individuati dalle Regioni e Provincie Autonome, ai sensi dell'art. 4 del decreto legge 30 marzo 1994, n.325, convertito dalla legge del 19 luglio 1994, n. 467. Qualora tale adempimento non sia stato ancora espletato da parte delle Regioni e Provincie autonome, la responsabilità in materia è attribuita al Legale Rappresentante dell'USL. Nel caso di AO, IRCCS, e Case di Cura Private, la responsabilità del servizio di Farmacovigilanza e' attribuita al Direttore Sanitario, il quale può delegare l'espletamento delle funzioni in materia ai servizi di farmacia e/o di farmacovigilanza già esistenti o da istituire con provvedimento ad hoc.

8.2 Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un prodotto medicinale, ai sensi dell'art. 3, comma 1, del decreto legislativo in oggetto, deve disporre di un responsabile del servizio di farmacovigilanza provvisto dei titoli prescritti. Tale incarico è incompatibile con quello di direttore scientifico della stessa azienda.

8.3 L'azienda che, pur non essendo titolare dell'AIC, provvede all'effettiva commercializzazione di un prodotto medicinale è obbligata a trasmettere le schede di ADR ricevute da medici e farmacisti. Copie di tali schede devono essere notificate alle autorità sanitarie nei tempi previsti dall'art. 3, comma 4, del decreto legislativo in oggetto e trasmesse all'azienda farmaceutica titolare di AIC per gli adempimenti in materia di farmacovigilanza di cui ai punti 9 e 10.

9. Rapporti semestrali

9.1 Entro i mesi di gennaio e luglio di ciascun anno le aziende interessate trasmettono al Ministero della sanità la seguente documentazione:
- dati di vendita su floppy disk;
- eventuali variazioni del foglio illustrativo;
- documentazione delle sperimentazioni cliniche pre-registrative eventualmente effettuate nel semestre cui si riferisce il rapporto, con prospetto riepilogativo, scheda C di aggiornamento periodico sugli studi clinici preregistrativi, di cui all'allegato 7 della Circolare 12 bis del 29.4.93 pubblicata nella GU 21 maggio 1993, n.117.

10 Rapporto periodico di farmacovigilanza

10.1 Un rapporto relativo alla natura ed al numero di tutte le reazioni avverse conseguenti, o comunque correlabili all'impiego del prodotto medicinale (comprese le reazioni avverse che avvengono durante le sperimentazioni di fase IV), di cui il responsabile della farmacovigilanza dell'azienda farmaceutica titolare di AIC sia venuto a conoscenza deve essere inviata al Ministero della Sanità con le seguenti scadenze:

- semestralmente durante i primi due anni dalla data di pubblicazione in GU del decreto autorizzativo relativo alla prima autorizzazione della specialità medicinale con assegnazione del codice AIC (prime sei cifre) in vigore al momento; le confezioni autorizzate successivamente e che hanno lo stesso codice AIC (prime sei cifre) seguono le stesse scadenze dei rapporti di farmacovigilanza della prima autorizzazione della specialità medicinale;

- annualmente nel terzo, quarto e quinto anno dalla predetta data di pubblicazione in GU;

- l'ultimo rapporto di farmacovigilanza del quinquennio di validità dell'AIC va inviato entro e non oltre il novantesimo giorno precedente la scadenza dell'AIC e farà parte della documentazione richiesta per il rinnovo;

- ogni cinque anni nel periodo successivo al primo rinnovo.

10.2 Le informazioni suindicate devono essere elaborate utilizzando il formato ed i contenuti previsti nella linea guida Note for Guidance on Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs (CPMP/ICH/288/95) e corredate da un'adeguata valutazione scientifica, in particolare dei dati relativi all'Italia. Saranno comunque accettati,

per un periodo di dodici mesi dalla data di pubblicazione della presente circolare, i rapporti di farmacovigilanza elaborati secondo i modelli previsti dalla Circolare 29 aprile 1993, n.12 bis pubblicata nella GU n.117 del 21/5/93.

11. Formazione del personale operante nelle strutture pubbliche

11.1. Allo scopo di favorire l'efficace funzionamento del sistema di farmacovigilanza, le Regioni e le Provincie Autonome selezionano il personale dotato di specifica professionalità da destinare a tale funzione, per il quale saranno istituiti specifici corsi di formazione a cura dell'Istituto superiore di sanità, che provvederà alla diramazione delle relative informazioni alle parti interessate.

12. La rete elettronica per il sistema di farmacovigilanza

12.1 Tenuto conto di quanto riportato nella Note for Guidance on the Procedure for Competent Authorities on the Undertaking of Pharmacovigilance Activities (CPMP/PhVWP/175/95) attualmente in fase di revisione da parte delle competenti Autorità Europee, le USL, le AO e gli IRCCS dotati di un responsabile del servizio di farmacovigilanza sono invitate a connettersi, entro 90 giorni, dalla pubblicazione della presente circolare nella GU, alla rete nazionale per la comunicazione elettronica del sistema di farmacovigilanza.
Analoga raccomandazione è rivolta alle aziende farmaceutiche titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio o responsabili della commercializzazione dei prodotti medicinali.
La rete nazionale per la comunicazione elettronica del sistema di farmacovigilanza opera come un rete chiusa di computer dedicata alla gestione dei messaggi di posta elettronica relativi alle segnalazioni di farmacovigilanza.
Della rete informatica in questione fanno parte altresì le Regioni e le Provincie autonome ed il Ministero della sanità; tutti i collegamenti devono essere attuati entro il citato termine temporale.

12.2 Il Ministero della sanità metterà gratuitamente a disposizione dei partecipanti alla rete informatica:

- l'accesso, tramite numero telefonico riservato, ad un server di posta elettronica idoneo all'indirizzamento dei messaggi connessi con le reazioni avverse a farmaci;
- uno specifico pacchetto software e relativa documentazione cartacea per l'installazione del software di comunicazione con i corretti parametri di comunicazione con la rete;
- un servizio telefonico e fax di HELP DESK per la risoluzione di problemi sia di natura informatica sia per la consulenza sulla corretta compilazione della modulistica;
- uno specifico software idoneo per l'archiviazione delle segnalazioni provenienti dai medici e farmacisti con associate funzioni di codificazione secondo quanto previsto dall'OMS e dall'EMEA ed in grado di estrarre le informazioni di interesse da trasmettere nell'ambito della rete;
- un elenco centralizzato degli indirizzi di posta elettronica dei partecipanti alla rete;

- una banca dati su supporto informatico delle autorizzazioni rilasciate con segnalazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e i relativi aggiornamenti con cadenza almeno bimestrale;
- una banca dati su supporto informatico delle reazioni avverse acquisite riguardanti tutti i prodotti medicinali, il cui accesso sarà riservato alle sole strutture pubbliche partecipanti alla rete, con un aggiornamento a cadenza periodica; per le Aziende titolari di AIC, l'accesso sarà previsto solo per i farmaci da esse prodotti;
- la gestione centralizzata degli accessi con relative sicurezze;
- dei corsi di addestramento del personale all'uso della rete.

12.3 Per la partecipazione alla rete è necessario che l'utente sia in possesso di un Personal Computer standard MS-DOS dotato almeno di Windows 3.1 (preferibilmente Windows 95) 16 Mbyte RAM ed un modem minimo 14.400 Baud (preferibile 28.800). Le aziende farmaceutiche titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio o responsabili della commercializzazione dei prodotti medicinali dovranno altresì dotarsi di uno scanner idoneo alla trasposizione elettronica della scheda di segnalazione originale.

12.4 I responsabili dei servizi di farmacovigilanza delle USL delle AO e degli IRCCS devono trascrivere sul software messo a disposizione dal Ministero della sanità le informazioni riportate nell'originale della comunicazione di reazione avversa e provvedere alla codifica delle informazioni secondo quanto richiesto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).
Per le comunicazioni di sanitari operanti in Presidi ospedalieri pubblici afferenti ad una USL la comunicazione elettronica e la codifica della scheda avviene a cura del responsabile del servizio di farmacovigilanza della USL competente che provvede alla codifica ed all'invio al Ministero della sanità. Nel caso di AO e di IRCCS, gli adempimenti suindicati saranno espletati dalla Direzione Sanitaria o dal Servizio a tal fine delegato dal Direttore Sanitario.
Nel caso di segnalazioni di eventi avversi gravi, l'invio dell'originale da parte delle direzioni sanitarie dovrà essere preceduto dalla trasmissione fax del modulo originale di segnalazione dell'evento avverso, inoltrata, oltre che alla USL di competenza, anche al Ministero della sanità.
Le aziende farmaceutiche titolari dell'AIC o responsabili della commercializzazione dei prodotti medicinali dovranno trasmettere tramite la rete, utilizzando le stesse modalità operative previste per il responsabile della farmacovigilanza dell'USL o dell'AO o dell'IRCCS, tutte le segnalazioni per le quali non abbiano ricevuto comunicazione da parte del Ministero della sanità, allegando alla comunicazione anche fotocopia elettronica dell'originale della segnalazione. Le stesse dovranno altresì provvedere al successivo inoltro dell'originale, ai fini di tenuta degli archivi, al responsabile della farmacovigilanza del servizio sanitario nazionale competente per territorio o struttura.
I responsabili del servizio di farmacovigilanza del servizio sanitario nazionale, prima dell'invio di ogni segnalazione, attribuiscono ad ognuna un codice identificativo evitando le duplicazioni.

12.5 Le organizzazioni coinvolte nella rete devono segnalare al Ministero della sanità - Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza, entro 30 giorni dalla

pubblicazione della presente circolare nella G.U., facendo uso del modulo allegato sotto il n.6, il nominativo del responsabile del servizio di farmacovigilanza, la data presumibile di disponibilità dell'hardware richiesto, la richiesta del software direttamente via posta oppure del software dopo la partecipazione al corso di addestramento all'uso della rete; la data del corso di addestramento sarà comunicata agli interessati dal Ministero della Sanità della sanità.

12.6 La rete di posta elettronica per la farmacovigilanza sarà resa operativa entro 120 giorni dalla pubblicazione della presente circolare nella G.U. Contestualmente il Ministero della sanità comunicherà ai partecipanti alla rete l'elenco degli indirizzi di E-Mail abilitati; l'elenco sarà aggiornato con la segnalazione dei nuovi partecipanti con frequenza mensile.
I partecipanti alla rete, dovranno, dal momento dell'attivazione della propria casella di posta elettronica, comunicare con il Ministero della sanità, per quanto riguarda gli adempimenti connessi con il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997, unicamente tramite la rete. Tale comunicazione è obbligatoria per tutti i soggetti che risultano operativi all'interno della rete.
Per i soggetti che non risultano operativi nella rete la segnalazione al Ministero della sanità dovrà avvenire via fax e dovrà essere utilizzato lo stesso numero telefonico riservato per il sistema di farmacovigilanza.
Tale metodo di comunicazione dovrà essere utilizzato in caso di guasto tecnico delle apparecchiature che impediscono il collegamento, solo dopo segnalazione fax all'HELPDESK.

La presente circolare sarà pubblicata nella G.U. della Repubblica.

Il Ministro: BINDI

ALLEGATO 1

MODIFICHE SECONDARIE DI UN'AIC	CONDIZIONI DA SODDISFARE	DOCUMENTAZIONE DA ALLEGARE ALLA NOTIFICA
1. Modifica del contenuto dell'Autorizzazione alla produzione.	Allegare l'autorizzazione alla produzione (il richiedente deve essere il titolare dell'autorizzazione).	- Copia del decreto di autorizzazione alla produzione sia per le officine italiane sia per le straniere (ovvero di altro atto autorizzativo comprovante l'idoneità dell'officina medesima alla produzione della forma farmaceutica di cui trattasi). - Dichiarazione di accettazione alla produzione da parte del Direttore Tecnico*. - Per il conto terzi la dichiarazione di accettazione del Direttore Tecnico* dell'officina terzista dovrà attestare che la specialità medicinale verrà prodotta nel totale rispetto delle indicazioni contenute nel fascicolo di tecnica farmaceutica depositato presso il Ministero della Sanità, le quali risultano specificatamente riportate nell'apposito CAPITOLATO TECNICO redatto d'intesa tra la società titolare dell'AIC e la società titolare dell'officina terzista di produzione e controfirmato dai responsabili delle due società medesime. - Nel caso la modifica riguardi la ragione sociale, l'indirizzo o la denominazione dell'officina di produzione la dichiarazione di accettazione del Direttore Tecnico* non è necessaria, bisognerà altresì presentare copia del provvedimento rilasciato dall'ufficio competente.
2. Cambiamento di denominazione del medicinale	Deve essere evitata ogni confusione con le denominazioni di altri medicinali esistenti: se si tratta di una denominazione comune, il cambiamento deve avvenire nel seguente ordine: dalla denominazione comune a quella di Farmacopea o alla DCI.	- Documentazione dell'eventuale registrazione del marchio. - Copia del D.M. di AIC. - Riassunto delle caratteristiche del prodotto di eventuali altri prodotti di cui il richiedente è titolare che già utilizzano, anche se in parte, il medesimo nome di fantasia.
3. Cambiamento di nome o di ragione sociale o denominazione sociale o indirizzo del titolare dell'autorizzazione alla immissione in commercio.	Il titolare dell'autorizzazione deve essere lo stesso soggetto o la stessa società.	- Verbale dell'assemblea in cui è stata decisa la modifica di ragione sociale: - Certificato della Camera di Commercio

* Nota - ovvero General Manager e, per Paesi Terzi, figura corrispondente.

MODIFICHE SECONDARIE DI UN'AIC	CONDIZIONI DA SODDISFARE	DOCUMENTAZIONE DA ALLEGARE ALLA NOTIFICA
4. Sostituzione di un eccipiente con un altro equivalente (esclusi i coadiuvanti per vaccini e gli eccipienti di origine biologica).	Identità delle caratteristiche funzionali, nessun cambiamento delle modalità di dissoluzione per le forme solide.	- Giustificazione del cambio e della scelta - Giustificazione della mancata presentazione di uno studio di Bioequivalenza in accordo con la linea guida Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. - Dati di stabilità o in mancanza di questi dichiarazione che verranno effettuati appropriati studi e che verranno inviati non appena disponibili. - Dichiarazione del Direttore Tecnico* che le specifiche del prodotto finito, al rilascio ed al termine del periodo di validità sono le stesse già approvate (allegare queste ultime). - Per le forme solide: profilo di dissoluzione comparativo, se appropriato, di almeno un lotto pilota/produzione del prodotto finito nella vecchia e nella nuova formulazione.
5. Eliminazione di un colorante o sostituzione di un colorante con un altro.	Il colorante proposto deve essere conforme al decreto ministeriale 27 febbraio 1996, n. 209.	- Dati di stabilità o in mancanza di questi dichiarazione che verranno effettuati appropriati studi e che verranno inviati non appena disponibili. - Dichiarazione del Direttore Tecnico* che, ad eccezione dell'aspetto, le specifiche del prodotto finito al rilascio ed al termine del periodo di validità sono le stesse già approvate (allegare queste ultime).
6. Aggiunta, eliminazione o sostituzione di un aroma.	L'aroma proposto deve essere conforme a quanto previsto dal decreto legislativo 25 gennaio 1992, n. 107.	- Dichiarazione del Direttore Tecnico* che, eccetto per l'aroma, le specifiche del prodotto finito, al rilascio ed al termine del periodo di validità, sono le stesse già approvate (allegare queste ultime). - Dati di stabilità o in mancanza di questi dichiarazione che verranno effettuati appropriati studi e che verranno inviati non appena disponibili. - In aggiunta alla parte II C dettagli sulla composizione del nuovo aroma ed ogni specifica relativa ad esso.
7. Modifica del peso dello strato di copertura delle compresse o dell'involucro delle capsule.	Nessun cambiamento delle modalità di dissoluzione	- Giustificazione della mancata presentazione di uno studio di Bioequivalenza in accordo con la linea guida Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. - Dichiarazione del Direttore Tecnico* che, eccetto per il peso medio, le specifiche del prodotto finito, al rilascio ed al termine del periodo di validità, sono le stesse già approvate (allegare queste ultime). - Per le forme solide: profilo di dissoluzione comparativo, se appropriato, di almeno

* Nota - ovvero General Manager e, per Paesi Terzi, figura corrispondente

MODIFICHE SECONDARIE DI UN'AIC	CONDIZIONI DA SODDISFARE	DOCUMENTAZIONE DA ALLEGARE ALLA NOTIFICA
		un lotto pilota/produzione del prodotto finito nella vecchia e nella nuova formulazione.
8. Modifica della composizione qualitativa del materiale del condizionamento primario.	Il materiale proposto per i contenitori deve essere perlomeno equivalente al materiale approvato per quanto riguarda le proprietà pertinenti e il cambiamento non deve riguardare i prodotti sterili.	- Parte II C relativa al nuovo materiale di confezionamento. - Giustificazione del cambio ed appropriati studi scientifici sul nuovo materiale. - Per le forme semisolide e liquide: studi di cessione. - Dati di stabilità comparativi con il precedente materiale di confezionamento, condotti in condizioni accelerate e quelli a tempo reale fin dove disponibili. - Dichiarazione del Direttore Tecnico* che i dati di stabilità a tempo reale verranno inviati non appena disponibili. - Dichiarazione del Direttore Tecnico* che, eccetto per il condizionamento primario, le specifiche del prodotto finito, al rilascio ed al termine del periodo di validità, sono le stesse già approvate (allegare queste ultime).
9. Eliminazione di un'indicazione.	La sicurezza dell'uso prolungato del medicinale non ha destato preoccupazione dal pun-to di vista della farmacovigilan-za della sicurezza preclinica o delle caratteristiche qualitative. L'operazione deve essere giustificata.	- Giustificazione dell'eliminazione dell'indicazione e dichiarazione di assenza di problemi di sicurezza.
10. Eliminazione di una via di somministrazione.	La sicurezza dell'uso prolungato del medicinale non ha destato preoccupazione dal punto di vista della farmacovigilanza della sicurezza preclinica o delle caratteristiche qualitative.	- Giustificazione dell'eliminazione della via di somministrazione e dichiarazione di assenza di problemi di sicurezza.

* Nota - ovvero General Manager e, per Paesi Terzi, figura corrispondente

MODIFICHE SECONDARIE DI UN'AIC	CONDIZIONI DA SODDISFARE	DOCUMENTAZIONE DA ALLEGARE ALLA NOTIFICA
11. Cambiamento del produttore della sostanza attiva.	Le specifiche, le procedure di sintesi e di controllo della qualità devono essere identiche a quelle già approvate, altrimenti occorre inviare un certificato della Farmacopea europea che attesti l'idoneità della nuova sostanza attiva.	- Dichiarazione del Direttore Tecnico* che le specifiche, le procedure di sintesi e di controllo della sostanza attiva sono le stesse già approvate (allegare queste ultime) oppure certificato di conformità rilasciato dalla Farmacopea Europea. - Copia del decreto di autorizzazione alla produzione della sostanza attiva se italiana, altrimenti copia della lettera di avvenuto deposito del DRUG MASTER FILE straniero oppure informazioni complete circa la fabbricazione. - Certificato di analisi comparativo di almeno due lotti della sostanza attiva.
12. Modifica secondaria del processo di fabbricazione delle sostanze attive.	Le specifiche non devono subire effetti negativi; non si devono verificare cambiamenti delle proprietà fisiche, nuove impu-rezze o cambiamenti del livello delle impurezze che richiedono ulteriori studi sulla sicurezza.	- Dichiarazione del Direttore Tecnico* che le specifiche della sostanza attiva sono le stesse già approvate (allegare queste ultime) oppure nel caso ci siano delle modifiche l'elenco delle specifiche vecchie e nuove a confronto. - Dichiarazione del Direttore Tecnico* che non si siano verificati cambiamenti delle proprietà fisiche e che nessuna nuova impurezza sia stata introdotta o che non ci sia aumento nei limiti delle impurezze presenti che richieda ulteriori studi sulla sicurezza. - Certificato di analisi comparativo di almeno due lotti della sostanza attiva. - Copia della lettera di presa d'atto rilasciata dall'ufficio competente.
13. Dimensioni del lotto della sostanza attiva.	I dati relativi ai lotti devono indicare che il cambiamento non influenza l'omogeneità della produzione nè le proprietà fisiche.	- Dichiarazione del Direttore Tecnico* che le specifiche della sostanza attiva sono le stesse già approvate (allegare queste ultime) oppure nel caso ci siano delle modifiche l'elenco delle specifiche vecchie e nuove a confronto. - Dichiarazione del Direttore Tecnico* che nessuna nuova impurezza è stata introdotta o che non ci sia aumento nei limiti delle impurezze presenti che richieda ulteriori studi sulla sicurezza e che il cambiamento non influenza l'omogeneità della produzione nè le proprietà fisiche. - Certificato di analisi comparativo di almeno due lotti della sostanza attiva. - Copia della lettera di presa d'atto rilasciata dall'ufficio competente.

* Nota - ovvero General Manager e, per Paesi Terzi, figura corrispondente

MODIFICHE SECONDARIE DI UN'AIC	CONDIZIONI DA SODDISFARE	DOCUMENTAZIONE DA ALLEGARE ALLA NOTIFICA
14. Modifica delle specifiche relative alla sostanza attiva.	Le specifiche devono essere rafforzate oppure devono essere introdotti nuove prove o nuovi limiti.	- Profilo di solubilità comparativo di almeno un lotto pilota/produzione della sostanza attiva conforme alle vecchie e alle nuove specifiche. - Certificato di analisi comparativo di almeno due lotti della sostanza attiva comprendente tutti i test delle specifiche. - Elenco delle specifiche vecchie e nuove a confronto. - Copia della lettera di di presa d'atto rilasciata dall'ufficio competente.
15. Modifica secondaria della produzione del medicinale.	Le specifiche relative al medicinale non devono subire effetti negativi; il nuovo processo deve dare origine ad un prodotto identico per quanto attiene alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia.	- Dichiarazione del Direttore Tecnico*, che le specifiche del prodotto finito al rilascio ed al termine del periodo di validità sono le stesse già approvate (allegare queste ultime). - Giustificazione della mancata presentazione di uno studio di Bioequivalenza in accordo con la linea guida Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. - Per le forme solide: profilo di dissoluzione comparativo,se appropriato, di almeno un lotto pilota/produzione del prodotto finito conforme alle vecchie e alle nuove specifiche. - In caso di modifica del processo di sterilizzazione deve essere prodotta giustificazione e validazione. - Certificato di analisi comparativo di almeno due lotti del prodotto finito comprendente tutti i test delle specifiche.
16. Modifica della dimensione dei lotti del prodotto finito.	La modifica non deve influenzare l'omogeneità della produzione.	- La notifica deve essere inviata solo quando si verificano delle modifiche relative alle specifiche del prodotto finito, al rilascio ed al termine del periodo di validità. - Dichiarazione del Direttore Tecnico* che la modifica non influenza l'omogeneità della produzione. - Elenco delle specifiche vecchie e nuove a confronto. - Certificato di analisi comparativo di almeno due lotti del prodotto finito comprendente tutti i test delle specifiche.
17. Modifica delle specifiche relative al medicinale.	Le specifiche devono essere rafforzate oppure devono essere introdotti nuove prove o nuovi limiti.	- Certificato di analisi comparativo di almeno due lotti del prodotto finito comprendente tutti i test delle specifiche. - Elenco delle specifiche vecchie e nuove al rilascio ed al termine del periodo di validità a confronto.

* Nota - ovvero General Manager e, per Paesi Terzi, figura corrispondente

MODIFICHE SECONDARIE DI UN'AIC	CONDIZIONI DA SODDISFARE	DOCUMENTAZIONE DA ALLEGARE ALLA NOTIFICA
		- Per le forme solide: profilo di dissoluzione comparativo, se appropriato, di almeno un lotto pilota/produzione del prodotto finito conforme alle vecchie e alle nuove specifiche.
18. Sintesi o recupero di eccipienti non facenti parte Farmacopea, ma descritti nella documentazione originale.	Le specifiche non devono subire effetti negativi, non si devono verificare nuove impurezze o cambiamenti nel livello delle impurezze che richiedano ulteriori studi in materia di sicurezza, non devono risultare cambiamenti nelle proprietà fisico-chimiche.	- Dichiarazione del Direttore Tecnico*, che le specifiche del prodotto finito al rilascio ed al termine del periodo di validità sono le stesse già approvate (allegare queste ultime), oppure nel caso ci siano delle modifiche l'elenco delle specifiche vecchie e nuove a confronto. - Dichiarazione del Direttore Tecnico* che nessuna nuova impurezza è stata introdotta o che non ci sia aumento nei limiti delle impurezze presenti che richieda ulteriori studi sulla sicurezza. - Certificato di analisi comparativo di almeno due lotti del prodotto finito comprendente tutti i test delle specifiche.
19. Modifica delle specifiche relative agli eccipienti contenuti in un medicinale (esclusi i coadiuvanti per vaccini e agli eccipienti di origine biologica).	Le specifiche devono essere rafforzate oppure devono essere introdotti nuove prove e nuovi limiti.	- Giustificazione della mancata presentazione di uno studio di Bioequivalenza in accordo con la linea guida Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. - Certificato di analisi comparativo di almeno due lotti del prodotto finito comprendente tutti i test delle specifiche. - Elenco delle specifiche vecchie e nuove degli eccipienti. - Per le forme solide: profilo di dissoluzione comparativo, se appropriato, di almeno un lotto pilota/produzione del prodotto finito con eccipiente conforme alle vecchie e alle nuove specifiche.
20. Prolungamento della durata di validità del prodotto prevista al momento dell'autorizzazione.	Devono essere stati realizzati studi di stabilità da allegare secondo il protocollo approvato al momento del rilascio della autorizzazione all'immissione in commercio; gli studi devono indicare che le specifiche relative alla durata di validità concordate sono ancora	- Risultati degli studi di stabilità condotti su almeno tre lotti, nel confezionamento primario autorizzato, secondo le linee guida sulla stabilità (in forma tabellare). - Dichiarazione del Direttore Tecnico* che le specifiche del prodotto finito al termine del periodo di validità sono le stesse già approvate (allegare queste ultime). - Dichiarazione del Direttore Tecnico* che gli studi di stabilità aggiuntivi sono stati effettuati secondo il protocollo approvato al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

* Nota - ovvero General Manager e, per Paesi Terzi, figura corrispondente

MODIFICHE SECONDARIE DI UN'AIC	CONDIZIONI DA SODDISFARE	DOCUMENTAZIONE DA ALLEGARE ALLA NOTIFICA
	soddisfatte; la durata di validità non deve superare i cinque anni.	
21. Modifica della durata di validità dopo l'apertura della confezione.	Gli studi devono dimostrare che le specifiche relative alla durata di validità concordata sono ancora rispettate.	- Risultati degli studi di stabilità dopo l'apertura della confezione condotti su almeno tre lotti, nel confezionamento primario autorizzato, secondo le linee guida sulla stabilità (in forma tabellare). - Se del caso dovranno essere inclusi risultati di appropriati saggi microbiologici. - Dichiarazione del Direttore Tecnico* che le specifiche del prodotto al termine del periodo di validità nelle condizioni d'uso previste, dopo l'apertura della confezione sono le stesse già approvate (allegare queste ultime). - Dichiarazione del Direttore Tecnico* che gli studi di stabilità aggiuntivi sono stati effettuati secondo le linee guida aggiornate.
22. Modifica della durata di validità dopo la ricostituzione.	Gli studi devono dimostrare che le specifiche relative alla durata di validità concordata del prodotto sono ancora rispettate.	- Risultati degli studi di stabilità condotti su almeno tre lotti, nel confezionamento primario autorizzato, secondo le linee guida sulla stabilità (in forma tabellare). - Se del caso dovranno essere inclusi risultati di appropriati saggi microbiologici. - Dichiarazione del Direttore Tecnico* che le specifiche del prodotto al termine del periodo di validità nelle condizioni d'uso previste, dopo la ricostituzione sono le stesse già approvate (allegare queste ultime). - Dichiarazione del Direttore Tecnico* che gli studi di stabilità aggiuntivi sono stati effettuati secondo le linee guida aggiornate.
23. Cambiamento delle condizioni di conservazione.	Devono essere stati realizzati studi di stabilità secondo il protocollo approvato al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio; gli studi devono indicare che le specifiche relative alla durata di validità concordata siano	- Risultati degli studi di stabilità condotti su almeno tre lotti, nel confezionamento primario autorizzato, secondo le linee guida sulla stabilità (in forma tabellare). - Dichiarazione del Direttore tecnico che le specifiche del prodotto finito al termine del periodo di validità sono le stesse già appróvate (allegare queste ultime). - Dichiarazione del Direttore Tecnico* che gli studi di stabilità aggiuntivi sono stati effettuati secondo le linee guida aggiornate.

* Nota - ovvero General Manager e, per Paesi Terzi, figura corrispondente.

MODIFICHE SECONDARIE DI UN'AIC	CONDIZIONI DA SODDISFARE	DOCUMENTAZIONE DA ALLEGARE ALLA NOTIFICA
	ancora rispettate.	
24. Cambiamento delle procedure di prova relative alla sostanza attiva.	I risultati delle prove di convalida devono indicare che le nuove procedure di prova sono perlomeno equivalenti alle precedenti.	- Dichiarazione del Direttore Tecnico* che le specifiche della sostanza attiva sono le stesse già approvate (allegare queste ultime). - Dichiarazione del Direttore Tecnico* che le nuove procedure di prova siano almeno equivalenti a quelle già approvate. - Risultati delle prove di convalida della nuova procedura. - Copia della lettera di presa d'atto rilasciata dall'ufficio competente.
25. Cambiamento delle procedure di prova dei medicinali.	Le specifiche non devono subire effetti negativi; i risultati delle prove di convalida devono indicare che la procedura di prova è almeno equivalente alle precedente.	- Dichiarazione del Direttore Tecnico*, che le specifiche del prodotto finito al rilascio ed al termine del periodo di validità sono le stesse già approvate (allegare queste ultime), oppure nel caso ci siano delle modifiche l'elenco delle specifiche vecchie e nuove a confronto. - Dichiarazione del Direttore Tecnico* che le nuove procedure di prova siano almeno equivalenti a quelle già approvate. - In aggiunta alla parte II E e/o II F descrizione della nuova metodica, convalida analitica e risultati delle analisi secondo la vecchia e la nuova metodica a confronto (se appropriato).
26. Modifiche legate ai supplementi aggiunti alla Farmacopea (se negli incartamenti si fa riferimento all'edizione "attuale" della Farmacopea non occorre alcuna notifica, purchè la modifica sia apportata entro sei mesi dall'adozione della monografia).	La modifica deve essere apportata al solo fine di attuare nuove disposizioni previste dal supplemento.	- Materia prima: Dichiarazione del Direttore Tecnico* di conformità delle specifiche della sostanza alla nuova monografia della Farmacopea di riferimento. - Dichiarazione del Direttore Tecnico* che le modifiche apportate non influenzano le specifiche della specialità medicinale oppure, in caso contrario, elenco delle specifiche vecchie e nuove a confronto e certificato di analisi comparativo di almeno due lotti della specialità, accompagnato da un profilo di dissoluzione comparativo, dove previsto. - Prodotto finito: nel caso di una nuova monografia generale (relativa alla forma farmaceutica) o di nuove prescrizione e metodi generali, dichiarazione del Direttore Tecnico* di conformità alla nuova monografia. - Per una serie di prodotti che sono conformi ad un'unica nuova monografia generale/prescrizione o metodo generale, il richiedente può presentare un'unica notifica.

* Nota - ovvero General Manager e, per Paesi Terzi, figura corrispondente

MODIFICHE SECONDARIE DI UN'AIC	CONDIZIONI DA SODDISFARE	DOCUMENTAZIONE DA ALLEGARE ALLA NOTIFICA
27. Cambiamento delle procedure di prova relative agli eccipienti non inseriti nella Farmacopea.	I risultati delle prove di convalida devono indicare che la nuova procedura di prova è almeno equivalente alla precedente.	- Risultati delle prove di convalida della nuova procedura e della vecchia. - Dichiarazione del Direttore Tecnico* che le specifiche degli eccipienti sono le stesse già approvate (allegare queste ultime).
28. Cambiamento delle procedure di prova relative al condizionamento primario.	I risultati delle prove di convalida devono indicare che la nuova procedura è perlomeno equivalente alla precedente.	- Risultati delle prove di convalida della nuova procedura e della vecchia. - Dichiarazione del Direttore Tecnico* che le specifiche del condizionamento primario sono le stesse già approvate (allegare queste ultime).
29. Cambiamento delle procedure di prova relative ai dispositivi di somministrazione.	I risultati delle prove di convalida devono indicare che la nuova procedura è perlomeno equivalente alla precedente.	- Risultati delle prove di convalida della nuova procedura e della vecchia. - Dichiarazione del Direttore Tecnico* che le specifiche del dispositivo di somministrazione sono le stesse già approvate (allegare queste ultime).
30. Modifica della forma del contenitore.	Il prodotto non deve subire nel contenitore modifiche di qualità e di stabilità, non si devono verificare cambiamenti nelle interazioni contenitore prodotto.	- Dichiarazione del Direttore Tecnico*, che le specifiche del contenitore (ad eccezione della forma) e del prodotto finito al rilascio ed al termine del periodo di validità sono le stesse già approvate (allegare queste ultime).
31. Modifica delle impressioni, delle punzonature o di altri contrassegni (eccetto le incisioni) apposti sulle compresse o delle impressioni sulle capsule.	I nuovi contrassegni non devono generare confusione con altre compresse o capsule.	- Dichiarazione del Direttore Tecnico*, che le specifiche del prodotto finito al rilascio ed al termine del periodo di validità sono le stesse già approvate (allegare queste ultime). - Dichiarazione del Direttore Tecnico* attestante l'assenza di confondimento con altre compresse o capsule.

* Nota - ovvero General Manager e, per Paesi Terzi, figura corrispondente

MODIFICHE SECONDARIE DI UN'AIC	CONDIZIONI DA SODDISFARE	DOCUMENTAZIONE DA ALLEGARE ALLA NOTIFICA
32. Cambiamento di dimensione delle compresse, delle capsule, delle supposte e dei pessari (ovuli) in assenza di modifiche della composizione quantitativa e della massa media.	Non si deve verificare alcun cambiamento delle modalità di dissoluzione.	- Dichiarazione del Direttore Tecnico* che, ad eccezione delle dimensioni, le specifiche del prodotto finito al rilascio ed al termine del periodo di validità sono le stesse già approvate (allegare queste ultime). - Profilo di dissoluzione comparativo di almeno un lotto pilota/produzione del prodotto finito con le vecchie e le nuove dimensioni. - Per le compresse i risultati del saggio di friabilità e durezza al rilascio e la dichiarazione del Direttore Tecnico* che verranno inviati i risultati delle prove al termine del periodo di validità non appena disponibili. - Per le compresse con incisioni di prerottura, le prove relative alla verifica della corretta rottura ad inizio ed a fine stabilità quando necessario, saranno inviate al termine del tempo reale di studio.

* Nota - ovvero General Manager e, per Paesi Terzi, figura corrispondente

ALLEGATO 2

Al Ministero della Sanità
Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza
Ufficio Valutazione ed Immissione in Commercio di Specialità Medicinali
Viale della Civiltà Romana 7
00100 ROMA

OGGETTO: modifica secondaria di una autorizzazione all'immissione in commercio.

MODIFICA:

numero	descrizione (come indicato nell'allegato I al d.lgv. 44/97)

relativa al medicinale

n. di AIC	denominazione	confezione/i

Il sottoscritto ...., in qualità di legale rappresentante del titolare di AIC,

NOTIFICA

ai sensi del decreto legislativo 44/97, la seguente modifica:

Situazione attualmente autorizzata [1]	Modifica

[1] riportare data e numero del DM o Provvedimento di autorizzazione

Il sottoscritto dichiara, inoltre, che i documenti allegati [2] soddisfano le condizioni previste nell'allegato I al d.lgv. 44/97.

[2] documenti allegati
1.
2.
3.

TIMBRO E FIRMA

ALLEGATO 3

DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Ufficio Valutazione ed Immissione in Commercio di Specialità Medicinali

MODELLO PER LA PUBBLICAZIONE DELLE MODIFICHE DERIVANTI DALL'APPLICAZIONE DELL'ART.12 BIS DEL D.L.VO 178/91 AI SENSI DELL'ART.1 C.1 LETTERA f) DEL D.L.VO N.44 DEL 18 FEBBRAIO 1997, PUBBLICATO SUL SUPPLEMENTO ORDINARIO ALLA "GAZZETTA UFFICIALE", N.54 DEL 6 MARZO 1997 - SERIE GENERALE.

DITTA
INDIRIZZO

DATA

ALL ' ISTITUTO POLIGRAFICO
E ZECCA DELLO STATO
GAZZETTA UFFICIALE
UFFICIO INSERZIONI - PARTE II
PIAZZA VERDI, 10
00100 ROMA

OGGETTO: Richiesta di pubblicazione ai sensi dell'art.12 BIS del D.L.vo 178/91 e successive modificazioni e integrazioni.
Comunicato concernente:
- Autorizzazioni all'Immissione in Commercio di Specialità Medicinali per uso umano.
Modifiche secondarie di autorizzazioni all'immissione in commercio già concesse.

Si chiede la pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale (seconda parte) del comunicato, di cui si allega duplice copia, concernente la modifica (indicare la tipologia di cui all'All.I art. 12 bis D.L.vo 178/91 e successive modificazioni ed integrazioni) dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale (Denominazione della specialità) della quale è titolare la scrivente (Denominazione della Ditta titolare).

FIRMA

COMUNICATO

MODIFICA SECONDARIA DI UN'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DI SPECIALITA' MEDICINALE PER USO UMANO

Comunicazione Ministero Sanita' Dipartimento Valutazioni Medicinali e Farmacovigilanza del .... codice pratica ....

TITOLARE: *(ditta ed indirizzo)*

SPECIALITA' MEDICINALE : *(denominazione)*

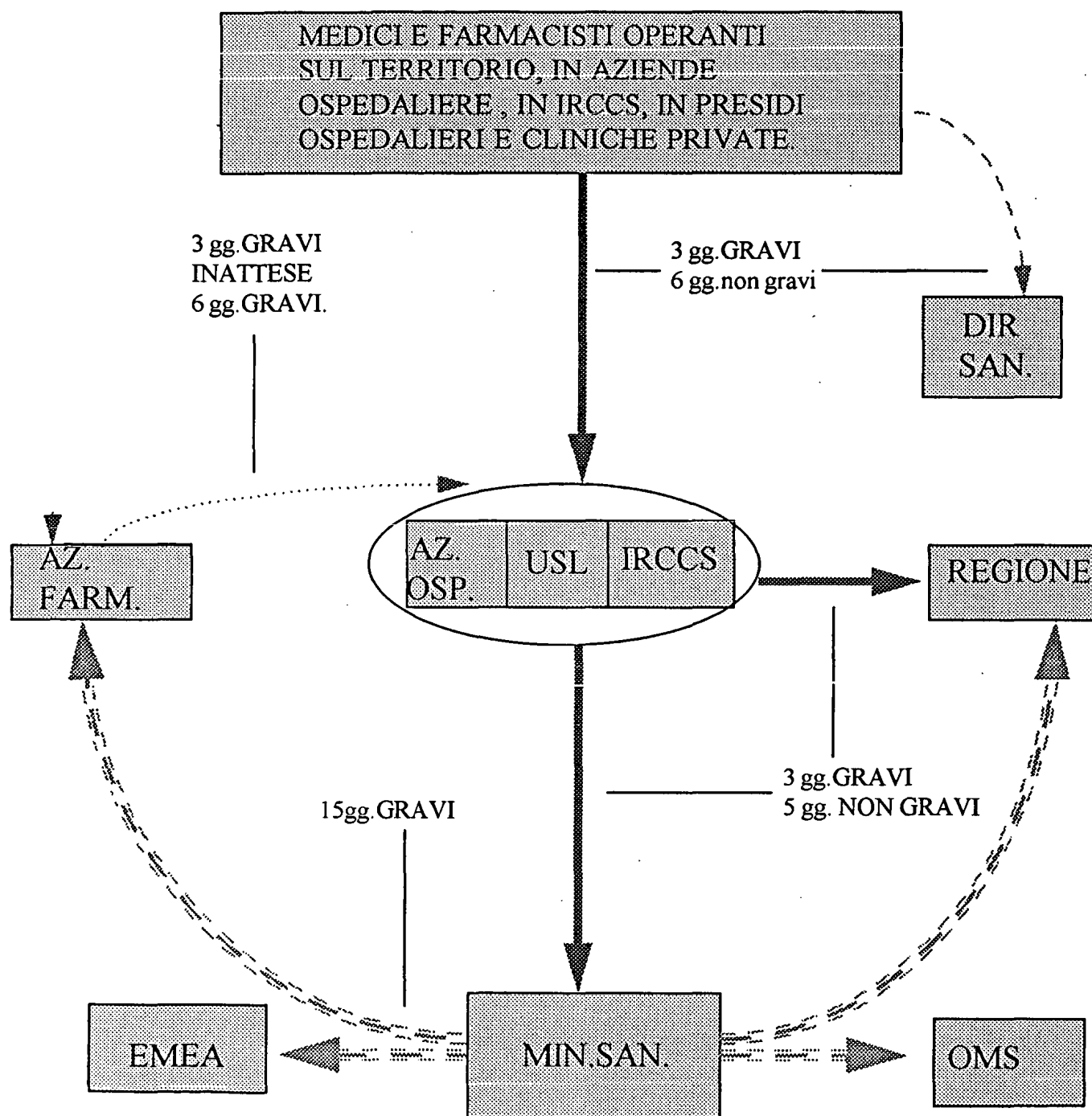
CONFEZIONI E NUMERI DI A.I.C.: *(indicare quelle oggetto della modifica)*

MODIFICA APPORTATA AI SENSI DELL'ALL.I DELL'ART. 12 BIS DEL D.L.VO 178/91 E SUCCESSIVE MODIFICAZIONE ED INTEGRAZIONE: *(indicare tipologia)*

I lotti già prodotti sono mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta ai sensi dell'art.14 del D.L.vo 178/91 e successive modificazioni ed integrazioni.

DECORRENZA DELLA MODIFICA: *Dal giorno successivo alla data della sua pubblicazione in G.U.*

ALLEGATO 4

FLUSSO SEGNALAZIONI FARMACOVIGILANZA

DIR.SAN. = Direzione sanitaria di presidio ospedalierio o clinica privata
AZ.FARM. = Azienda farmaceutica
AZ.OSP. = Azienda ospedaliera
USL = Unità saniataria locale
IRCCS = Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico
EMEA = Agenzia europea per la valutazione dei medicinali
OMS = Organizzazione mondiale della sanità
MIN.SAN. = Ministero della sanità

ALLEGATO 5

N.B.:E' OBBLIGATORIA SOLTANTO LA COMPILAZIONE DEI SEGUENTI CAMPI: 2; 4; 7; 8; 12; 22; 24; 25.

SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA
(Da compilarsi a cura del medico o farmacista)

1. INIZIALI DEL PAZIENTE	2.ETA'	3. SESSO	4.DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	6. CODICE MINISTERO SANITA':

7. DESCRIZIONE DELLE REAZIONI ED EVENTUALE DIAGNOSI*

* NOTA: SE IL SEGNALATORE E' UN FARMACISTA, RIPORTI SOLTANTO LA DESCRIZIONE DELLA REAZIONE AVVERSA, SE E' UN MEDICO ANCHE L'EVENTUALE DIAGNOSI.

8. GRAVITA' DELLA REAZIONE

MORTE ☐
HA PROVOCATO O HA PROLUNGATO L'OSPEDALIZZAZIONE ☐
HA PROVOCATO INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE ☐
HA MESSO IN PERICOLO LA VITA DEL PAZIENTE ☐

9. ESAMI STRUMENTALI E/O DI LABORATORIO RILEVANTI

10. ESITO:

RISOLTA ☐
RISOLTA CON POSTUMI ☐
PERSISTENTE ☐

MORTE:
DOVUTA ALLA REAZIONE AVVERSA ☐
IL FARMACO POTREBBE AVER CONTRIBUITO ☐
NON DOVUTA AL FARMACO ☐
CAUSA SCONOSCIUTA ☐

11. SPECIFICARE SE LA REAZIONE E' PREVISTA NEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

SI ☐ NO ☐

COMMENTI SULLA RELAZIONE TRA FARMACO E REAZIONE:

INFORMAZIONI SUL FARMACO

12. FARMACO(I) SOSPETTO(I)
(NOME SPECIALITA' MEDICINALE)*
A)
B)
C)

*NEL CASO DI PRODOTTI BIOLOGICI INDICARE IL NUMERO DEL LOTTO.

13. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE DEL FARMACO?
SI ☐ NO ☐

14. DOSAGGIO(I) GIORNALIERO(I)	15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE	16. DURATA DELLA TERAPIA DAL AL
A)	A)	A)
B)	B)	B)
C)	C)	C)

17. RIPRESA DEL FARMACO
SI ☐ NO ☐

RICOMPARSA DEI SINTOMI
SI ☐ NO ☐

18. INDICAZIONI PER CUI IL FARMACO E' STATO USATO

19. FARMACO(I) CONCOMITANTE(I) E DATA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

20. CONDIZIONI CONCOMITANTI E PREDISPONENTI

21. LA SCHEDA E' STATA INVIATA ALLA:
AZIENDA PROD. ☐ USL ☐
DIR. SANITARIA ☐
MINISTERO DELLA SANITÀ ☐

INFORMAZIONI SUL SEGNALATORE

22. FONTE:
OSPEDALIERO ☐
MEDICO DI BASE ☐
FARMACISTA ☐
SPECIALISTA ☐
ALTRO ☐

23. NOME ED INDIRIZZO DEL MEDICO O FARMACISTA -NUMERO ISCRIZIONE ORDINE PROFESSIONALE - PROVINCIA

24. DATA DI COMPILAZIONE	25. FIRMA
26. CODICE USL	27. FIRMA RESPONSABILE

(Confidenziale)

<table>
<tr><td colspan="2">INFORMAZIONI SULLA DITTA FARMACEUTICA</td></tr>
<tr><td>NOME E INDIRIZZO</td><td rowspan="2">FONTE DELLA SEGNALAZIONE:

STUDIO CLINICO
LETTERATURA
PERSONALE SANITARIO</td></tr>
<tr><td>NUMERO DI REGISTRO</td></tr>
<tr><td>DATA IN CUI LA SEGNALAZIONE
E' PERVENUTA ALL'IMPRESA</td><td>TIPO DI RAPPORTO:
INIZIALE
SEGUITO DI ALTRO RAPPORTO</td></tr>
<tr><td colspan="2">DATA DI QUESTO RAPPORTO</td></tr>
</table>

ALLEGATO 6

(Timbro dell'Ente Richiedente)

Al Ministero della Sanità
Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza
Ufficio per la Farmacovigilanza
Via Civiltà Romana 9
00144 - ROMA

Oggetto: *SEGNALAZIONE RESPONSABILE SERVIZIO FARMACOVIGILANZA RICHIESTA PARTECIPAZIONE NETWORK DI FARMACOVIGILANZA*

Ente:
Indirizzo:
CAP e Città
Regione

Responsabile Servizio di Farmacovigilanza

Nominativo:
Codice Fiscale:
Laurea in:
Recapito telefonico:
Recapito fax:
Recapito E-MAIL (se disponibile):

Dotazione Hardware

Data Stimata di disponibilità Hardware richiesto per connessione al Network:
Computer diponibile (indicare tipo CPU/Frequenza lavoro CPU in Mhz/Memoria Ram in Mbyte): / /
Tipo Modem e velocità massima modem in baud:

Modalità Ricezione Software di Comunicazione con Ministero Sanità:

Invio Diretto Tramite Posta	Consegna Software durante Corso addestramento
SI NO	SI NO

Corso di Addestramento:

Si richiede di partecipare al corso di addestramento: SI NO

Eventuali Note:

Il legale rappresentante
(Timbro e Firma)

97A8075

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(9652437) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:
- **presso le Agenzie dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA: piazza G. Verdi, 10 e via Cavour, 102;**
- **presso le Librerie concessionarie indicate nelle pagine precedenti.**

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Direzione Marketing e Commerciale - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale n. 387001. Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono con pagamento anticipato, presso le agenzie in Roma e presso le librerie concessionarie.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 1997

Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio e termine al 31 dicembre 1997
i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 1997 e dal 1° luglio al 31 dicembre 1997

PARTE PRIMA - SERIE GENERALE E SERIE SPECIALI
Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili

Tipo A - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari:
- annuale .... L. 440.000
- semestrale .... L. 250.000

Tipo A1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i soli supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi:
- annuale .... L. 360.000
- semestrale .... L. 200.000

Tipo A2 - Abbonamento ai supplementi ordinari contenenti i soli provvedimenti non legislativi:
- annuale .... L. 100.000
- semestrale .... L. 60.000

Tipo B - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale:
- annuale .... L. 92.500
- semestrale .... L. 60.500

Tipo C - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee:
- annuale .... L. 236.000
- semestrale .... L. 130.000

Tipo D - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali:
- annuale .... L. 92.000
- semestrale .... L. 59.000

Tipo E - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:
- annuale .... L. 231.000
- semestrale .... L. 126.000

Tipo F - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari, ed ai fascicoli delle quattro serie speciali:
- annuale .... L. 950.000
- semestrale .... L. 514.000

Tipo F1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi e ai fascicoli delle quattro serie speciali (escluso tipo A2):
- annuale .... L. 850.000
- semestrale .... L. 450.000

Integrando con la somma di L. 125.000 il versamento relativo al tipo di abbonamento della Gazzetta Ufficiale, *parte prima, prescelto si riceverà anche l'Indice repertorio annuale cronologico per materie 1997.*

Prezzo di vendita di un fascicolo della *serie generale*	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo delle *serie speciali I, II e III*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo della *IV serie speciale Concorsi ed esami*	L.	2.800
Prezzo di vendita di un fascicolo *indici mensili*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi ordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi straordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale	L.	140.000
Prezzo di vendita di un fascicolo ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale	L.	91.000
Prezzo di vendita di un fascicolo	L.	8.000

Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES - 1997
(Serie generale - Supplementi ordinari - Serie speciali)

Abbonamento annuo (52 spedizioni raccomandate settimanali)	L.	1.300.000
Vendita singola: ogni microfiches contiene fino a 96 pagine di Gazzetta Ufficiale	L.	1.500
Contributo spese per imballaggio e spedizione raccomandata (da 1 a 10 microfiches)	L.	4.000

N.B. — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%.

PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale	L.	410.000
Abbonamento semestrale	L.	245.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.550

I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero, *nonché quelli di vendita dei fascicoli delle* annate arretrate, *compresi i supplementi ordinari e straordinari, sono* raddoppiati.

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione dei dati riportati sulla relativa fascetta di abbonamento.

Per informazioni o prenotazioni rivolgersi all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA
abbonamenti ☎ (06) 85082149/85082221 - vendita pubblicazioni ☎ (06) 85082150/85082276 - inserzioni ☎ (06) 85082146/85082189

* 4 1 1 2 5 0 2 4 4 1 9 7 *

L. 3.000